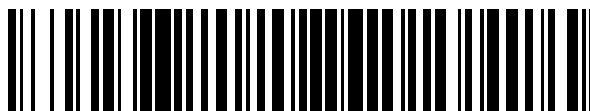


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 818 539**

51 Int. Cl.:

B01F 5/06 (2006.01)

B01F 13/00 (2006.01)

B01L 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.02.2013** **PCT/EP2013/053612**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.08.2013** **WO13124448**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2013** **E 13707596 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2020** **EP 2817088**

54 Título: **Microcanal con dispositivo de apertura y/o cierre y/o bombeo**

30 Prioridad:

24.02.2012 FR 1251722

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:

13.04.2021

73 Titular/es:

**ECOLE SUPÉRIEURE DE PHYSIQUE ET DE
CHIMIE INDUSTRIELLES DE LA VILLE DE PARIS
(50.0%)**

10, rue Vauquelin

75005 Paris, FR y

**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE - CNRS (50.0%)**

72 Inventor/es:

VERGNE, CLÉMENCE;

TABELING, PATRICK;

TRAN, YVETTE;

MONTI, FABRICE y

DEVYS, LUCIE

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 818 539 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Microcanal con dispositivo de apertura y/o cierre y/o bombeo

La presente invención se refiere al campo de los sistemas de microfluidos, y de forma más particular a un microcanal, y su procedimiento de fabricación, que comprende un dispositivo de apertura y/o cierre y/o bombeo.

- 5 Los sistemas de microfluidos son cada vez más utilizados en campos tan variados como la química, la biología, la física, el análisis, el diagnóstico, el cribado.... Existen diferentes tipos, y en especial aquellos que utilizan un sustrato que sirve de base o soporte. Los sustratos utilizados son de material macizo elegido entre el vidrio, el silicio, el metal, los polímeros o una combinación de todos estos materiales.
- 10 En este tipo de sistemas de microfluidos los microcanales pueden estar grabados en el sustrato por cualquier método conocido. Una pieza maciza o una capa delgada a continuación recubren el sustrato, delimitando por tanto la geometría de los microcanales. Los microcanales pueden, del mismo modo, ser obtenidos por moldeo de un elastómero en un molde apropiado y después dispuestos sobre un sustrato. Estos microcanales pueden ser dispuestos para formar una red en la cual circulen fluidos.
- 15 Con el fin de poder controlar los movimientos de los fluidos, a menudo ventajoso integrar válvulas y bombas en la red de microfluído.
- Sin embargo, para permitir la integración de las válvulas y de las bombas, se deben superar numerosos obstáculos. Además, los sistemas de válvulas conocidos presentan limitaciones importantes.
- Por ejemplo, durante los procesos de fabricación de los sistemas de válvulas, son necesarias numerosas etapas y requieren, frecuentemente, la utilización de materiales específicos que limitan la aplicabilidad.
- 20 Otro inconveniente de los sistemas de válvulas conocidos es su tamaño, típicamente superior a 50 micrones, lo que limita su número en un sistema de microfluído.
- Se han propuesto diversas soluciones en el pasado para intentar resolver estos problemas.
- Por tanto, la patente US 6,408,878 propone un procedimiento de fabricación de una estructura de elastómero moldeado para formar microválvulas utilizadas para cerrar o abrir los microcanales de un sistema de microfluído. El
- 25 procedimiento que comprende las etapas siguientes:
- formación de una primera capa de elastómero por encima de un primer molde micromecanizado, teniendo este primer borde una protuberancia sobre su cara superior que crea un refuerzo sobre la superficie inferior de dicha primera capa de elastómero,
 - 30 - formación de una segunda capa de elastómero por encima de un segundo módulo micromecanizado, teniendo este segundo módulo una protuberancia sobre su cara superior que crea un refuerzo sobre la superficie inferior de dicha segunda capa de elastómero,
 - aplicación de la superficie inferior de la segunda capa de elastómero sobre la superficie superior de la primera capa de elastómero de manera que se forma un primer canal en el refuerzo entre la primera y la segunda capa de elastómero,
 - 35 - posicionamiento de la primera capa de elastómero por encima de un sustrato plano de tal manera que se crea un segundo canal de fluido en el refuerzo entre la primera capa de elastómero y el sustrato.
- De esta manera, aplicando, por medio de un fluido líquido o gaseoso, una presión en el primer canal, se deforma la superficie superior de la primera capa y se cierra por tanto el segundo canal de fluido.
- Estos dispositivos poseen, no obstante, numerosos inconvenientes y en particular:
- 40 - necesitan circuitos externos, que comprenden tubos y válvulas, para alimentar y controlar las presiones en los canales de microfluidos de control. Estos circuitos externos son tanto más complejos cuanto más elevado es el número de válvulas integradas en el sistema de microfluído.
 - la fabricación de válvulas submicrométricas según el procedimiento es larga y costosa. Dicha fabricación necesita máscaras de precisión submicrométrica y membranas de elastómero de un espesor muy reducido. De hecho, es la deformación de esta membrana en el interior del canal a controlar la que asegura el cierre o la apertura. Sin embargo, este cierre, sólo se realiza si la membrana deformada obstruye en su totalidad a la sección del microcanal en cuestión. Ello requiere espesores muy pequeños frente a las dimensiones de la sección del microcanal y por tanto una gran fragilidad. Además, el control de la presión de fluido en el primer canal debe ser muy reducido y el control de esta presión muy preciso.
 - 45 - finalmente, el procedimiento requiere utilizar un elastómero como material, lo que limita los campos de aplicación.
 - 50

La patente US 6,488,872, propone del mismo modo un procedimiento de fabricación de microválvulas utilizadas para cerrar o abrir microcanales de un sistema de microfluído. Comprendiendo el procedimiento las etapas siguientes:

- en una etapa preliminar se sitúan pilares en los microcanales,
- se llenan los microcanales por una solución de monómeros fotorreticulables,

5 - se someten, a través de una máscara por ejemplo obtenida por un procedimiento de fotolitografía, dicha solución de monómeros a una radiación UV alrededor de los pilares. Bajo el efecto de esta radiación la polimerización/reticulación de los monómeros en solución se efectúa alrededor de los pilares, que se recubren por tanto de una capa sólida de polímero. Se elige un monómero tal que dicha capa sólida posea la propiedad de cambiar de volumen en presencia de un estímulo (por ejemplo una variación de pH o de temperatura del fluido alrededor de los pilares),

10 Por tanto, para accionar las microválvulas, se aplica el estímulo en cuestión a nivel de los pilares, lo que tiene por efecto hacer hinchar la capa hasta que obtura el microsistema.

Estos dispositivos poseen, del mismo modo, numerosos inconvenientes y en particular:

- la fabricación necesita numerosas etapas: llenado, fotopolimerización, enjuague,
 - la etapa de fotopolimerización necesita una precisión micrométrica para poder alinear la máscara con los pilares.
- 15 Además, el sistema óptico que permite la iluminación debe permitir evitar fenómenos de reflexión y de difusión de los rayos UV. De hecho, dichos fenómenos tendrán un efecto destructor provocando polimerización en lugares no deseados, lo que tendrá por efecto conectar los microcanales en dichos lugares no deseados,
- la adhesión de los polímeros en los pilares es reducida e incontrolada, lo que conlleva muchos inconvenientes.

20 La patente US 7,988,685 implementa, como en la patente US 6,408,878, dos redes de microcanales separadas por una membrana pero el control se asegura no por una variación de presión en una de las dos redes y no por el hinchamiento provocado de un hidrogel presente en el microcanal de control, lo que de forma la membrana y cierra el canal. Los documentos WO 01/075060 A2 y DE 101 57 317 A1 proponen, del mismo modo, un procedimiento de fabricación de microválvulas utilizadas para cerrar o abrir microcanales.

25 Estos dispositivos acumulan, no obstante, los inconvenientes descritos anteriormente a propósito de las dos primeras patentes citadas: utilización de un elastómero, dificultades de fabricación, imposibilidad de reducir las dimensiones en el campo submicrométrico, etc.

La presente invención tiene por tanto por objeto paliar uno o varios de los inconvenientes de la técnica anterior, proponiendo un dispositivo de apertura y/o cierre y/o bombeo de microcanal. El dispositivo es simple de implementar y no necesita etapas complejas en su realización.

30 Para ello, la presente invención propone un microcanal formado en la interfaz de dos capas de material, siendo al menos uno de los dos materiales un sustrato, siendo fijada una película de polímero sobre la capa de sustrato en un volumen del microcanal; estando formada dicha película de polímero con un material de tipo hidrogel susceptible de sufrir variaciones de volumen bajo la acción de un estímulo exterior, siendo injertada la capa de polímero de tipo hidrogel sobre el sustrato por enlace covalente.

35 La presencia de hidrogel en los microcanales permite, bajo el efecto de uno de los estímulos descritos, cerrar o abrir los microcanales. Es por tanto la capa de polímero injertada en el microcanal la que juega el papel de microválvulas o de microbombas a nivel del microcanal. El enlace covalente permite un hinchamiento vertical, y permite liberar tensiones mecánicas de cizallamiento entre el hidrogel y la superficie del sustrato sobre la cual está fijado.

40 Según un modo de realización de la invención, el primero de tipo hidrogel se elige entre los sensibles a las variaciones de temperatura, de luz, de campo eléctrico o de pH.

La invención se refiere, del mismo modo, a un sistema de microfluído caracterizado porque comprende al menos un microcanal según la invención.

45 La invención se refiere, del mismo modo, a un procedimiento de fabricación que comprende al menos una etapa de fijación por enlace covalente de un polímero de tipo hidrogel sobre un sustrato, siendo susceptible el polímero de tipo hidrogel de sufrir variaciones de volumen bajo la acción de un estímulo exterior, sobre una cara del sustrato dispuesta en el volumen de microcanal formado en la interfaz de dos capas de material, siendo al menos una de las dos capas el sustrato.

Según un modo de realización de la invención, la etapa de fijación del polímero de tipo hidrogel sobre el sustrato se realiza fuera del microcanal.

Según un modo de realización de la invención, la etapa de injertado comprende dos fases como una fase de modificación química del polímero de tipo hidrogel y una fase de modificación de las propiedades químicas de la superficie del sustrato.

5 Según un modo de realización de la invención, la etapa de injertado está precedida de una fase de síntesis del polímero de tipo hidrogel.

Según un modo de realización de la invención, el polímero de tipo hidrogel es sintetizado por articulación entre cadenas de polímero funcionalizadas, siendo realizada la síntesis de las cadenas de polímero por copolimerización de radicales.

Según un modo de realización de la invención, la modificación química de los polímeros es una amidificación por medio de una amina que comprende al menos un grupo vinílico

10 Otros objetivos, características y ventajas de la invención se comprenderán mejor y aparecerán de forma más clara de la lectura de la descripción hecha, a continuación, refiriéndose a las figuras adjuntas y dadas a título de ejemplo:

- la figura 1 es una vista superior de un ejemplo de red de microcanales,

- las figuras 2 a 4 describen los dispositivos implementados en diferentes etapas de un ejemplo de procedimiento de fabricación de microcanales:

15 - la figura 2 representa un ejemplo de molde micromecanizado,

- la figura 3 representa el moldeo de una capa de elastómero sobre el molde micromecanizado,

- la figura 4 representa la capa de elastómero separada de un molde micromecanizado,

- la figura 5 representa un microcanal formado por la superposición de la capa de elastómero y de un sustrato,

- las figuras 6A y 6B presentan dos ejemplos de un microcanal según un modo de realización de la invención,

20 - la figura 7 representa un módulo de elastómero por encima de un sustrato sobre el cual se deposita una gota de líquido fotorreticulable,

- la figura 8 representa la superposición del molde de elastómero y del sustrato sobre el cual se deposita una gota de líquido fotorreticulable, y la iluminación UV destinada a producir la reticulación de líquido fotorreticulable,

25 - las figuras 9A y 9B representan el microsistema obtenido después de la superposición del primer sustrato y del material reticulado con el segundo sustrato,

- la figura 10 representa una modificación del grosor de película de hidrogel en función de la temperatura,

- la figura 11 es una ilustración del principio de válvulas creado por la activación térmica del hidrogel: la figura 11A es una vista en sección del microsistema para una temperatura inferior a 32°C, el hidrogel se despliega y obstruye el microcanal, la figura 11B es una vista en sección del microsistema para una temperatura superior a 32°C. El hidrogel se repliega y el microcanal se abre,

30 - la figura 12 muestra la evolución del caudal (normalizado para un caudal de referencia Q_f) a lo largo de un microcanal de 4 micrones de alto, sometido a una diferencia de presión de 3 bar. Cada símbolo corresponde a experimentos realizados en las mismas condiciones,

35 - la figura 13 muestra un ejemplo de evolución de la resistencia hidrodinámica normalizada de un microcanal en función de la temperatura en un canal de 7 micrones de alto,

- la figura 14 muestra como es la realización de una microbomba por activación térmica del hidrogel.

Los microcanales afectados por la presente invención (cuyo ejemplo es ilustrado en la figura 1) se realizan por una etapa de conformado de un material. Por ejemplo, esta etapa de conformado puede realizarse por grabado, por micromecanizado de vidrio o de silicio, por diferentes técnicas de moldeo con polímeros: termoconformado o moldeo en caliente, ablación de polímero, o moldeo de polímero.

40 Según la técnica utilizada los materiales utilizados pueden ser de cualquier tipo de polímeros, y por ejemplo polímeros tales como el poliestireno (PS), el policarbonato (PC), el policloruro de vinilo (PVC), copolímeros de olefina cíclica (COC), el polimetilmetacrilato (PMMA), el poliéster termoendurecible (TPE), el poliuretano metacrilato (PUMA), o incluso estirenos de acrilonitrilo butadieno.

45 Los materiales pueden igualmente elegirse entre los líquidos o colas fotorreticulables o fotosensibles, por ejemplo el *Norland Optical Adhesive* (NOA).

Una vez se ha realizado la conformación del material, el material se sitúa en una capa de un sustrato plano sobre el cual se injerta una capa de polímero de tipo hidrogel de manera covalente. El material moldeado se sitúa de manera que el refuerzo, creado por el moldeo, el grabado o el mecanizado, forma un canal de microfluído en el lado del hidrogel.

- 5 El microcanal (7, 17) (figuras 5 y 9), por tanto está formado en la interfaz de las dos capas de material, siendo al menos uno de los materiales un sustrato (9, 14, 15, 16). Un volumen del microcanal está contenido en el refuerzo formado en el material.

- 10 El polímero de tipo hidrogel a injertar, utilizado en el ámbito de la presente invención está contenido en el volumen del microcanal, es un polímero insoluble en agua y capaz de constituir un gel con un gran poder absorbente en presencia de un líquido o fluido. Estos polímeros poseen un alto grado de flexibilidad. De hecho, es posible aumentar su volumen bajo la acción de un estímulo de tipo variación de temperatura, de luz, de pH, de campo eléctrico. El polímero de tipo hidrogel a injertar es injertado de manera que puede expandirse perpendicularmente a su plano de fijación, es decir se puede hinchar verticalmente. Las tensiones sobre el polímero de tipo hidrogel son por tanto perpendiculares a la superficie y no tienen el riesgo de provocar roturas de la fijación al soporte.

- 15 En el ámbito de la invención, el polímero de tipo hidrogel es injertado con enlaces covalentes sobre un soporte en el microcanal.

Según un modo de realización de la invención, el polímero de tipo hidrogel es injertado sobre el soporte antes de su inserción en el microcanal, es decir fuera del microcanal.

- 20 Según un modo de realización de la invención, el polímero de tipo hidrogel es injertado sobre el soporte cuando el soporte ya está en el microcanal.

La presencia de polímero injertado (hidrogel) en los microcanales tiene por objetivo permitir, bajo el efecto de los estímulos descritos, cerrar o abrir dichos microcanales. Es por tanto la capa de polímero injertado en el microcanal la que juega el papel de microválvulas o de microbombas al nivel del microcanal.

- 25 El polímero injertado en forma de capa sobre el sustrato es simple de implementar y no necesita una técnica particular. En especial, no es necesario, como es el caso en la técnica anterior, cavar el sustrato a nivel de los microcanales para incluir en los mismos el polímero de tipo hidrogel.

Los microcanales según la invención se diferencian por tanto de los de la técnica anterior por el hecho de que comprenden una capa de hidrogel depositada sobre el sustrato en contacto con la abertura que forma el canal.

- 30 Las figuras 2 a 5 ilustran un primer modo de realización de un microcanal según la invención. Un primer molde (5) se fabrica por cualquier método conocido: micromecanizado, fotolitografía, ablación láser, microinyección, etc., y posee una protuberancia (6).

Un elastómero (8) es pegado sobre este molde (figura 2), después solidifica térmicamente, de tal manera que se crea un refuerzo (7) en el elastómero (8), correspondiente a la imagen inversa de la protuberancia (6) (figura 3).

- 35 El elastómero (8) se retira a continuación del molde (5), como se ilustra en la figura 4, y después se sitúa por encima del sustrato (9) plano sobre el cual se injerta el polímero de tipo hidrogel (10) de manera covalente (figura 5).

La estructura de elastómero (8) es a continuación pegada al sustrato (9) en el lado del hidrogel (10), formando el refuerzo (7) por tanto un canal de microfluído en el cual los fluidos pueden ser conducidos por agujeros (11) perforados o bien sobre el sustrato (figura 6A) o bien sobre el elastómero (figura 6B).

- 40 La estructura de elastómero puede ser pegada de manera reversible sobre el sustrato, o de manera irreversible. Es posible superponer a este sistema otra capa de elastómero en la cual se pueda hacer circular un fluido cargado, que sirva de electrodo líquido cuando se desee utilizar un campo eléctrico como estímulo.

Esta técnica permite, si se desea utilizar un campo eléctrico como estímulo, superponer a este sistema otra capa de elastómero en la cual se pueda hacer circular un fluido cargado, que sirva de electrodo líquido.

- 45 Las figuras 7 y 8 ilustran un segundo modo de realización del procedimiento según la invención. Este segundo modo de realización utiliza un molde, denominado sello, hecho de un material (12) elastómero y que comprende un perfil (13) complementario al del microcanal que se quiere realizar. El molde es construido según el método descrito anteriormente.

- 50 Un primer sustrato (14) plano de material sólido se coloca de manera paralela a este sello (12). Un líquido (15) fotorreticulado o fotosensible en cantidad suficiente se deposita sobre el sustrato (14). El sello (12) se coloca sobre el sustrato (14). Como se ilustra en la figura 8, al ejercer una presión sobre el sello (12), el líquido (15) ocupa los espacios huecos del sello de elastómero. El líquido es a continuación tratado por radiación o por calentamiento hasta su reticulación. El sello es retirado del sistema constituido por el primer sustrato (14) y por el material (15) reticulado. Dicho sistema es depositado sobre un segundo sustrato (16), segundo sustrato sobre el cual se injerta el hidrogel.

Con esta técnica, el microcanal (17) se puede separar del primer sustrato (14) por una fina capa de material (15) reticulado como se muestra en la figura 9B, o puede estar en contacto con el primer sustrato (14) como se muestra en la figura 9A.

5 El material que forma los microcanales puede ser fijado o pegado de manera reversible o irreversible, sobre el sustrato, lo que puede ser ventajoso cuando se deben aplicar fuertes presiones.

La realización de microválvulas o microbombas integradas en los microcanales, y formadas por la película de hidrogel, necesita al menos: una fase de síntesis de un polímero, una etapa de injerto del polímero. La etapa de injerto que comprende una fase de modificación química del polímero y una fase de modificación de las propiedades químicas de la superficie del sustrato.

10 Para la síntesis del polímero a injertar, que se puede hacer por diferentes métodos, pueden utilizarse numerosos monómeros. La elección del monómero, para una aplicación dada, está condicionada por el tipo de estímulo que se utilizará para accionar la microválvula o la microbomba. El polímero a injertar puede por tanto ser elegido entre aquellos sensibles a las variaciones de temperatura, de luz, de campo eléctrico o de pH.

15 - Si el estímulo es la variación en la temperatura, se podrá elegir hacer polímeros a temperatura crítica de disolución inferior (LCST para *Lower Critical Solution Temperature* según la terminología inglesa) o a temperatura crítica de disolución superior (UCST para *Upper Critical Solution Temperature* según la terminología inglesa), y por ejemplo la Poli N-isopropilacrilamida (PNIPAM),

- Si el estímulo es la variación de luz se podrán utilizar polímeros de tipo de aquellos sensibles a la temperatura sobre los cuales se injertará un grupo cromóforo, por ejemplo un grupo azobenceno,

20 - Si el estímulo es una variación de pH se podrán utilizar polielectrolitos débiles, por ejemplo, Poli(ácido)acrílico (PAA), Poli(metacrilato de dimetilaminoetilo) (PMADAME), o incluso o poliamfólitos débiles, como un PAA-co-PMADAME,

- si el estímulo es la variación de campo eléctrico se podrán utilizar polielectrolitos por ejemplo el polímero de sulfonato de acrilamido metilpropano (PAMPS).

25 Es ventajoso utilizar copolímeros, en particular copolímeros que posean unidades de ácido acrílico tales como los conocidos bajo el nombre PPA, que permiten la funcionalización necesaria para la formación del hidrogel y de su injerto sobre la superficie.

30 La modificación química de los polímeros se puede realizar de varias maneras. Esta etapa de modificación es necesaria para poder injertar los hidrogeles en el interior de los sistemas de microfluidos. La modificación química puede, por ejemplo, ser una amidificación por medio de una amina que comprende un grupo vinílico. Se obtiene por tanto un polímero funcionalizado.

Las modificaciones químicas de la superficie del sustrato permiten que el injerto del hidrogel se realice por diferentes métodos. El objetivo de esta etapa es injertar el polímero funcionalizado sobre una superficie del microsistema modificado formando una monocapa auto montada (SAM) que porta grupos tioles sobre la cual el polímero funcionalizado, mezclado con un reticulante, se deposita sobre dicha superficie modificada.

35 Cuando el polímero funcionalizado es injertado sobre el sustrato, hidratado, por tanto es posible aprovechar su aumento de volumen o hinchamiento vertical en el microcanal bajo el efecto de un estímulo. Dicho hinchamiento vertical del hidrogel puede tener tres efectos según la geometría del sistema en las condiciones de aplicación del estímulo:

40 - permite modificar la resistencia hidrodinámica del microcanal si el mismo es más grande que el hinchamiento máximo del hidrogel,

- permite abrir y cerrar el microcanal de manera reversible si su sección es más pequeña que la dimensión máxima del hidrogel hinchado, lo que crea un sistema de válvulas,

- permite abrir y cerrar el microcanal empujando el desplazamiento del fluido al interior del microsistema, lo que crea un sistema de bombeo de muy pequeña dimensión.

45 El polímero funcionalizado utilizado en el ámbito de la invención puede depositarse sobre el sustrato por depósito mecánico tal como depósito por devanadera, depósito por inmersión, depósito por laminado, depósito por pulverización, fundición de disolvente y de partículas (*solvent casting*), lixiviación, etc. En cualquier caso, la capa de hidrogel se forma también sobre el sustrato por injertado con enlace covalente.

50 El polímero funcionalizado se deposita sobre toda la superficie del sustrato o sobre solamente una parte de la superficie del sustrato. La parte de la superficie del sustrato recubierta por el hidrogel está comprendida por ejemplo entre 1 nm² y 1 mm².

El polímero injertado anhidro tiene un grosor comprendido por ejemplo entre 1 nanómetro y 10 micrones. El polímero injertado hidratado tiene un espesor comprendido por ejemplo entre 10 nanómetros y 1 milímetro.

Los microcanales tienen una longitud comprendida por ejemplo entre 0,1 nanómetro y 5 milímetros, y con preferencia entre 1 nanómetro y 1 milímetro.

- 5 Los microcanales tienen una anchura comprendida por ejemplo entre 0,1 nanómetro y 5 milímetros, y con preferencia entre 1 nanómetro y 1 milímetro.

Los microcanales tienen una altura comprendida por ejemplo entre 0,1 nanómetro y 5 milímetros, y con preferencia entre 1 nanómetro y 1 milímetro.

- 10 El sustrato es, por ejemplo, un material macizo tal como vidrio, silicio, un metal, un polímero o incluso una combinación de todos estos materiales.

Según una variante, el sustrato está recubierto de una película de oro.

Según otra variante, el sustrato es transparente a los rayos infrarrojos.

Según una variante, el sustrato se elige en la familia de Acrilonitrilo Butadieno Estireno.

- 15 La invención se refiere, del mismo modo, a un sistema (117) de microfluído formado por, al menos, un microcanal según la invención.

La invención se va a ilustrar a continuación con los ejemplos siguientes no limitativos.

Ejemplos

1. Ejemplos de procedimientos de realización de microválvulas o microbombas

- 20 La realización de microválvulas o microbombas comprende: una fase de síntesis del polímero a injertar, una fase de modificación química del polímero a injertar y una fase de modificación de las propiedades químicas de la superficie del sustrato.

1.1. Ejemplo de síntesis del polímero de tipo hidrogel

Para realizar la síntesis del polímero de tipo hidrogel, uno o varios monómeros y un iniciador de reacción son introducidos en una solución y se utiliza un método de copolimerización de radical.

- 25 Para la síntesis de un copolímero a base de ácido acrílico y de N-isopropilacrilamida (PAA-co-PNI-PAM) se utiliza un sistema de cebado de reductor-oxidante con como pareja el persulfato de amonio y el metabisulfito de sodio: $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$.

Un copolímero PAA-co-PNIPAM a un 90% de unidades NIPAM se obtiene después de la mezcla de un 90% de NIPAM y un 10% de AA.

- 30 Se introducen a continuación soluciones de $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ y de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ y se activa la polimerización en presencia del sistema redox.

Después de la diálisis y la liofilización se obtiene el polímero en forma sólida.

1.2. Ejemplos de modificaciones químicas para permitir el injerto de hidrogeles sobre el sustrato

- 35 La modificación química del polímero a injertar puede ser una amidificación, es decir una reacción entre una amina que posee un grupo vinílico y una parte de unidades de ácido acrílico.

En el caso de un PAA-co-PNIPAM a un 10% de unidades AA, se puede modificar una parte de los grupos de ácidos acrílicos injertándoles una alilamina.

Para ello, se introduce una cantidad estequiométrica de alilamina con respecto a la cantidad de unidades de ácido acrílico que se quiere modificar.

- 40 Se mezcla el PAA-co-PNIPAM, la alilamina así como el Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida referido como EDC.

En presencia de EDC, las funciones carboxílicas del esqueleto del PPA permiten el injerto de las funciones aminas sobre estas últimas.

Una vez ha terminado la síntesis, se dializa y serio. Se tiene por tanto el polímero funcionalizado en forma sólida.

- 45 1.3. Ejemplos de injerto del hidrogel

Se describen en este caso dos ejemplos de método que permiten injertar el hidrogel sobre una superficie de microsistema modificada formando una monocapa auto montada (SAM) que permite injertar grupos tioles sobre la cual se deposita el polímero funcionalizado, mezclado con un reticulante.

1.3.1. Ejemplo de un primer método

- 5 Se fabricó un microcanal según los métodos descritos en las figuras 2 a 9. Para modificar la superficie, sobre la cual se va a injertar el polímero de tipo hidrogel, se somete a dicha superficie a una solución que contiene un compuesto tiolado y un disolvente. Se enjuaga a continuación esa superficie con este mismo disolvente.

Por ejemplo, si la superficie está recubierta de oro, la solución puede ser una mezcla de ditiolertitrol a 0,3 milimolar en cloroformo y el disolvente utilizado en este caso para enjuagar la superficie es el cloroformo.

- 10 Con el fin de realizar el injertado del hidrogel sobre el sustrato, se disuelve en una mezcla de disolvente y de reticulante y se introduce esta solución en un microsistema. Después de la reticulación, el sistema se enjuaga con este mismo disolvente.

1.3.2. Ejemplo de un segundo método

- 15 En este ejemplo, el hidrogel es injertado con anterioridad sobre una superficie de un sustrato y se fabrica a continuación un microcanal a partir de este sustrato según los métodos descritos en las figuras 2 a 9.

Para ello, es necesario en primer lugar modificar la superficie y después injertar el hidrogel.

Esta primera etapa se realiza por silanización, en el caso de un sustrato de vidrio, por vía líquida sumergiendo el vidrio en cuestión en una mezcla al 3% de mercaptopropiltrimetoxisilano en tolueno.

- 20 Las etapas siguientes se realizan por depósito mecánico. Por ejemplo, el polímero funcionalizado inicialmente en forma de sólido se disuelve en una mezcla de disolvente, por ejemplo butanol, y de un tiol, por ejemplo ditiolertitrol. La solución es por tanto elaborada y depositada en la devanadera sobre el vidrio silanizado.

2. Ejemplos de implementación de microválvulas o microbombas.

Tal y como sea explicado ya, se pueden elegir varios tipos de monómeros y de reticulante en diferentes proporciones según el estímulo elegido.

- 25 Si el estímulo es la temperatura, se trata de copolímeros de unidades de ácido acrílico (AA) y N-isopropilacrilamida (NIPAM) que sufre una transición reversible alrededor de su LSCT típicamente del orden de 32°C. A una temperatura inferior este copolímero es hidrófilo y desplegado en solución acuosa mientras que a una temperatura superior se hace hidrófobo y se repliega sobre sí mismo.

- 30 La síntesis del copolímero se realiza según uno de los dos métodos descritos anteriormente. Se obtiene un copolímero aleatorio en el cual las unidades monómeras se reparten de manera aleatoria en la cadena.

La función NIPAM es la que es responsable de la activación por la temperatura, la función AA sirve, después de la modificación, para el injertado del polímero sobre la superficie. En este caso, el polímero utilizado es un P(AA-co-NIPAM) a un 10% de unidad de AA.

- 35 La modificación del copolímero se realiza, del mismo modo, según el método descrito anteriormente. La modificación de la lámina de vidrio que se utiliza como sustrato se realiza por silanización según el método descrito anteriormente.

Una vez que está superficie se ha tratado, una mezcla de P(AA-co-NIPAM), butanol, ditiol, se deposita en la devanadera sobre la misma.

El grosor de la película puede caracterizarse en función de la temperatura por elipsometría. En este ejemplo, el grosor de la película de hidrogel decrece cuando la temperatura crece como se muestra en la figura 10.

- 40 Los microcanales se realizan en un material duro, denominado NOA (*Norland Optical Adhesive*), según uno de los métodos descritos anteriormente. Se obtiene un sistema que posee tres paredes de NAO y una pared de vidrio tratada con el hidrogel.

En este ejemplo, la altura de los microcanales puede estar comprendida entre 1 y 10 micrones, y con preferencia entre 4 y 7 micrones.

- 45 La variación de temperatura se obtiene de cualquier manera conocida. Por tanto, para calentar se puede iluminar el polímero por una radiación electromagnética a frecuencias correspondientes a picos de absorción o incluso utilizar una resistencia recorrida por una corriente eléctrica. Para enfriar es posible utilizar por ejemplo un módulo de efecto Peltier.

- 5 La figura 11 es una ilustración del principio implementado en una microválvula durante la activación térmica del hidrogel. Si la presión en el microcanal se mantiene constante, las variaciones de volumen del hidrogel producen un cambio de la resistencia de microcanal y por tanto del caudal de fluido que circula. Se ha de señalar que la medida del caudal en el microcanal permite deducir el grosor del hidrogel. Por tanto, la figura 11A ilustra un microcanal cerrado, a una temperatura inferior a 32°C, y la figura 11B un microcanal abierto, a una temperatura superior a 32°C.
- 10 La figura 12 muestra la evolución del caudal Q (normalizado por un caudal de referencia Q_i) a lo largo de un microcanal de 4 micrones de alto, sometido a una diferencia de presión de 0,3 MP. Con el fin de verificar la repetibilidad de los hinchamientos se han efectuado varios ciclos de medida, cada uno siendo representado por un símbolo.
- La figura 13 es una curva que muestra la evolución de la resistencia hidrodinámica del sistema en función de la temperatura en el mismo canal de 7 micrones de alto. Con dicha altura utilizada, el microcanal no está totalmente cerrado cuando el hidrogel está en su máximo de hinchamiento.
- 15 En la figura 14, la curva A muestra los ciclos de temperatura entre 29°C y 34°C y la curva B la evolución del caudal correspondiente. Se puede constatar que el flujo de fluido se hace con un ligero retardo con respecto a la variación de temperatura.
- 20 Por tanto, el dispositivo según la invención permite realizar sistemas de bombeo efectuando ciclos de elevación y disminución de la temperatura.
- Resulta de lo que se acaba de describir, que es posible utilizar una gran gama de materiales: elastómero, vidrio, silicio, polímero, etc. Es, del mismo modo, posible realizar dispositivos adaptados a grandes gamas de presión, tener propiedades de superficies adaptadas a las aplicaciones conectadas, elegir el estímulo bien adaptado a cada aplicación considerada.
- Es posible elegir como sustrato un material buen conductor del calor y el estímulo afectado es la temperatura.
- Del mismo modo, se puede elegir depositar electrodos líquidos o sólidos, por ejemplo en forma de películas delgadas sobre las dos superficies que miran hacia el interior del mismo sistema.
- 25 Del mismo modo, se puede utilizar un material transparente a las longitudes de ondas que permiten activar el polímero en el caso en el que el estímulo es la luz.
- El tratamiento del sustrato con el hidrogel puede que se haga una vez que el microsistema se cierre o se haga antes y se integre más tarde.
- 30 El ámbito de la presente invención no se limita a los detalles dados anteriormente y permite modos de realización bajo numerosas formas específicas diferentes sin alejarse del campo de la aplicación de la invención. Por consiguiente, los presentes modos de realización deben considerarse a título de ilustración, y pueden modificarse sin, sin embargo, salir del ámbito definido por las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de fabricación de un microcanal, caracterizado porque comprende al menos:
 - una etapa de fijación por enlace covalente de un polímero de tipo hidrogel sobre una cara de un sustrato siendo susceptibles polímero de tipo hidrogel de sufrir variaciones de volumen bajo la acción de un estímulo exterior;
- 5 - una etapa de formación de dicho microcanal en la interfaz de dos capas de material, siendo al menos uno de los dos materiales el sustrato, de manera que el polímero se dispone en el volumen de dicho microcanal:
 - y porque
 - la etapa de fijación del polímero se realiza antes de la etapa de formación del microcanal;
 - dicha cara del sustrato es plana;
- 10 - siendo realizada dichas variaciones de volumen perpendicularmente a dicha cara de sustrato;
 - modificando el polímero la resistencia hidrodinámica del microcanal de manera reversible.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el cual la etapa de injerto comprende dos fases, una fase de modificación química del polímero de tipo hidrogel y una fase de modificación de las propiedades químicas de la superficie de sustrato.
- 15 3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 o 2, en el cual la etapa de injerto está precedida de una fase de síntesis del polímero de tipo hidrogel.
4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el cual el polímero de tipo hidrogel es sintetizado por reticulación entre cadenas de polímero funcionalizadas, siendo realizada la síntesis de las cadenas de polímero por copolimerización de radical.
- 20 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 a 5, en el cual la modificación química de los polímeros es una amidificación por medio de una amina que comprende al menos un grupo vinílico.
6. Microcanal (7, 17) formado en la interfaz de dos capas de material con la ayuda del procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, siendo al menos una de las dos capas un sustrato (9, 14, 15, 16), estando fijada una película (10) de polímero sobre la capa de sustrato en un volumen del microcanal (7, 17), estando formada
25 dicha película de polímero de un material de tipo hidrogel susceptible de sufrir variaciones de volumen bajo la acción de un estímulo exterior,
 - caracterizado por que
 - el sustrato de película es plano;
 - la película es injertada sobre el sustrato plano por enlace covalente;
- 30 - la película se adapta para modificar de manera reversible la resistencia hidrodinámica del microcanal hinchándose perpendicularmente a su sustrato;
 - dicho canal está configurado para ser abierto y cerrado de manera reversible por las variaciones de volumen de la película perpendicularmente a su sustrato.
- 35 7. Microcanal según la reivindicación 6, en el cual el polímero de tipo hidrogel se elige entre aquellos sensibles a las variaciones de temperatura, de luz, de campo eléctrico o de pH.
8. Microcanal según una cualquiera de las reivindicaciones 6 o 7, caracterizado por que está configurado para desplazar un fluido abriéndose y cerrándose por medio de variaciones de volumen de la película.
9. Sistema de microfluído, caracterizado porque comprende al menos un microcanal según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8.
- 40

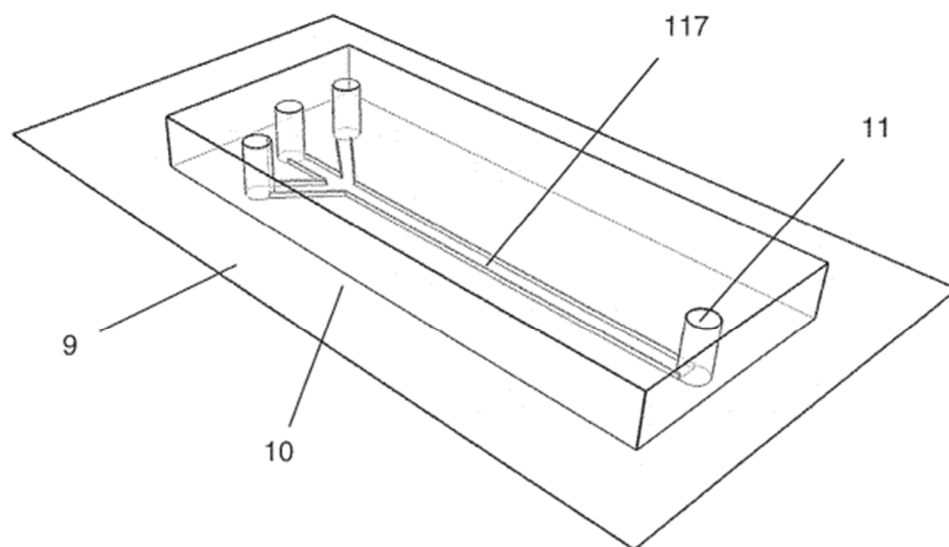


Figura 1

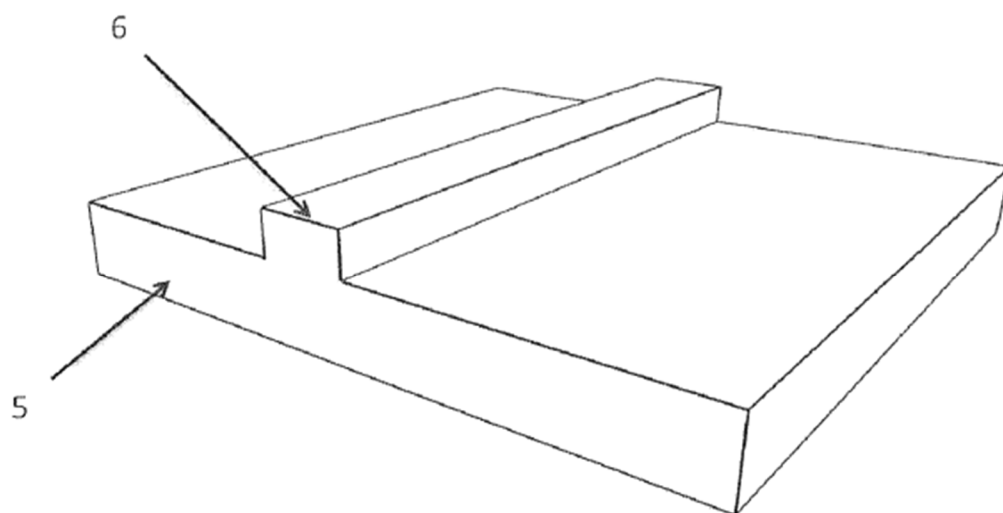


Figura 2

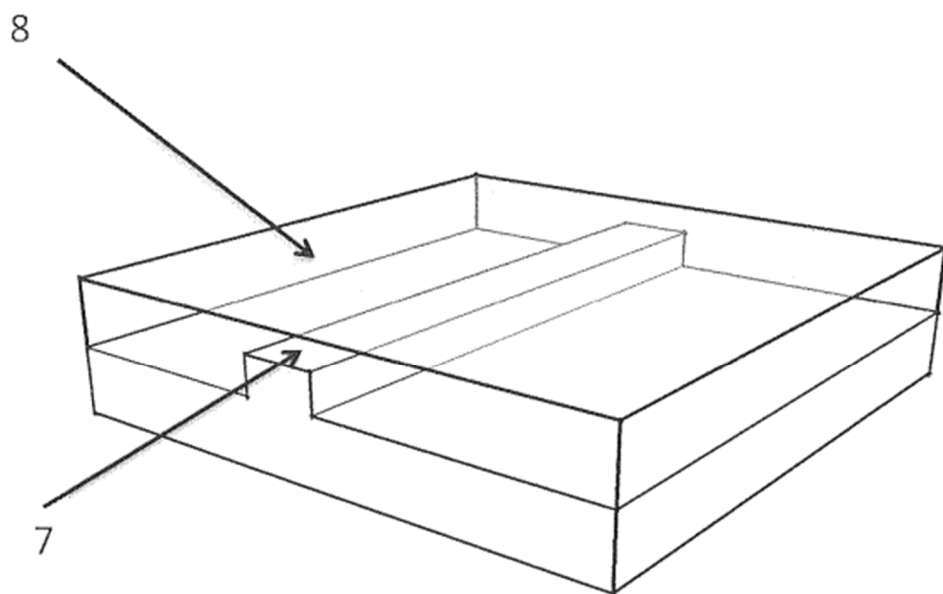


Figura 3

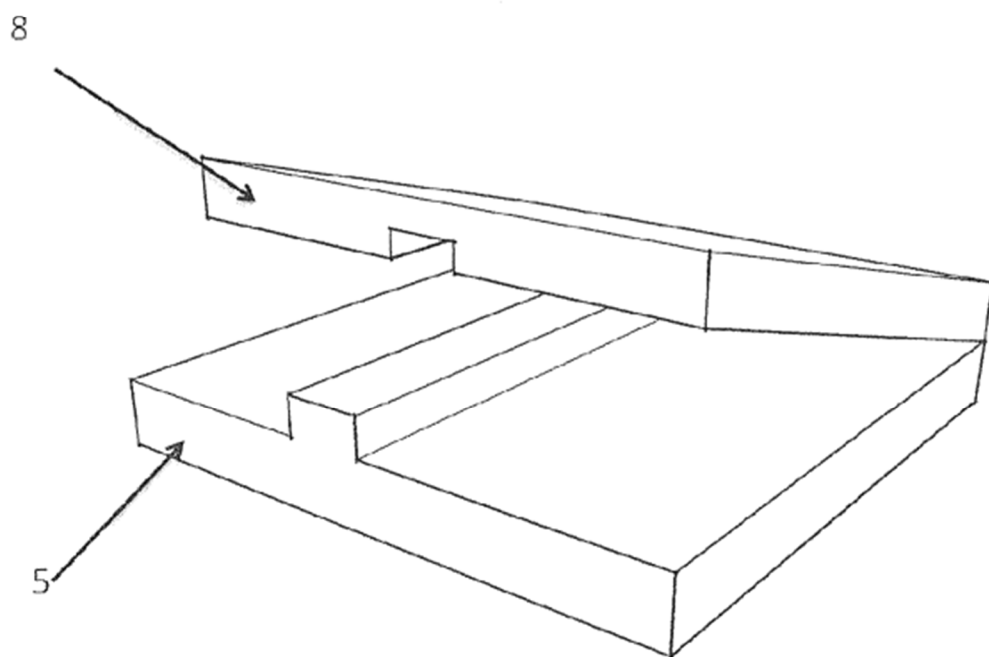


Figura 4

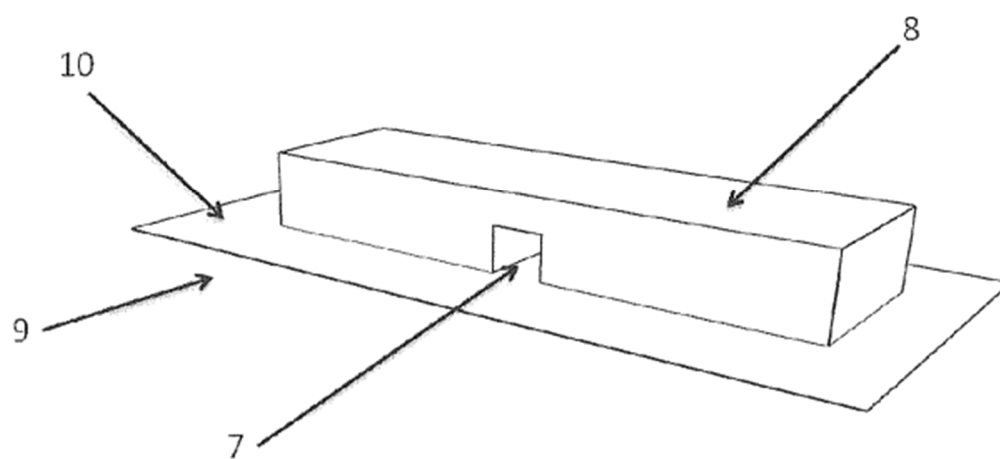


Figura 5

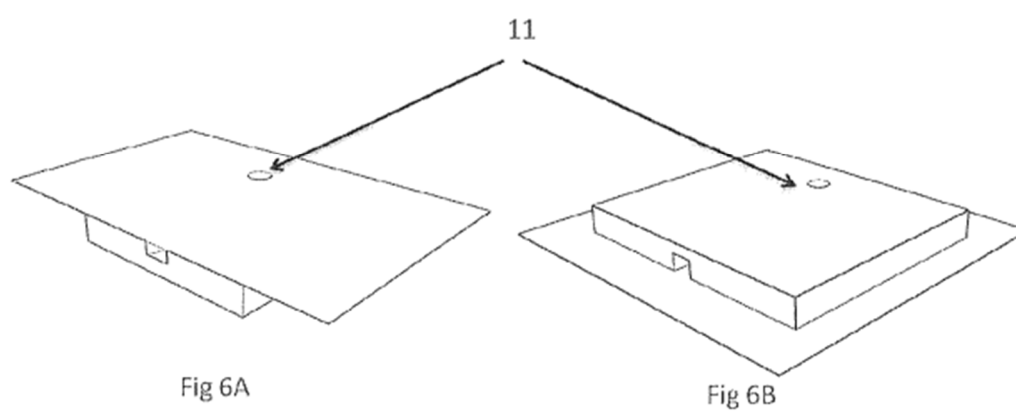


Figura 6

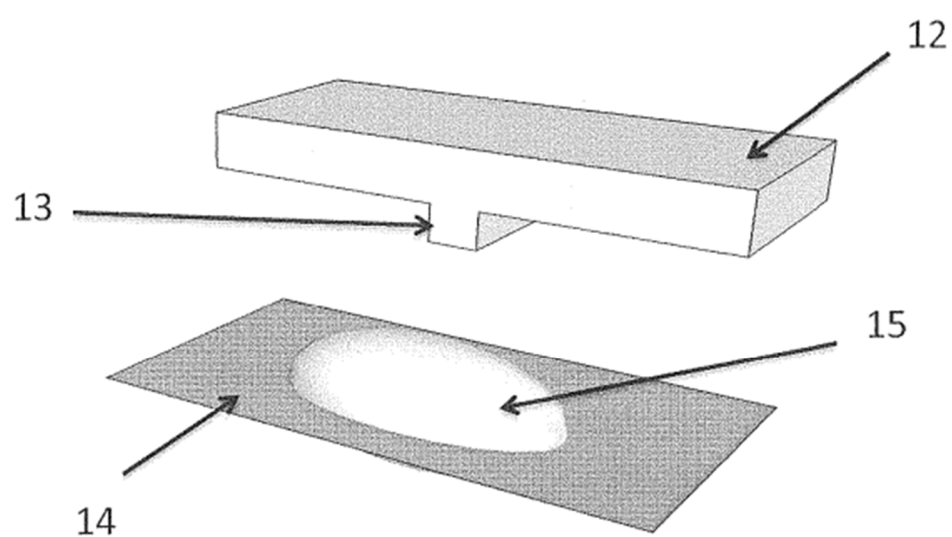


Figura 7

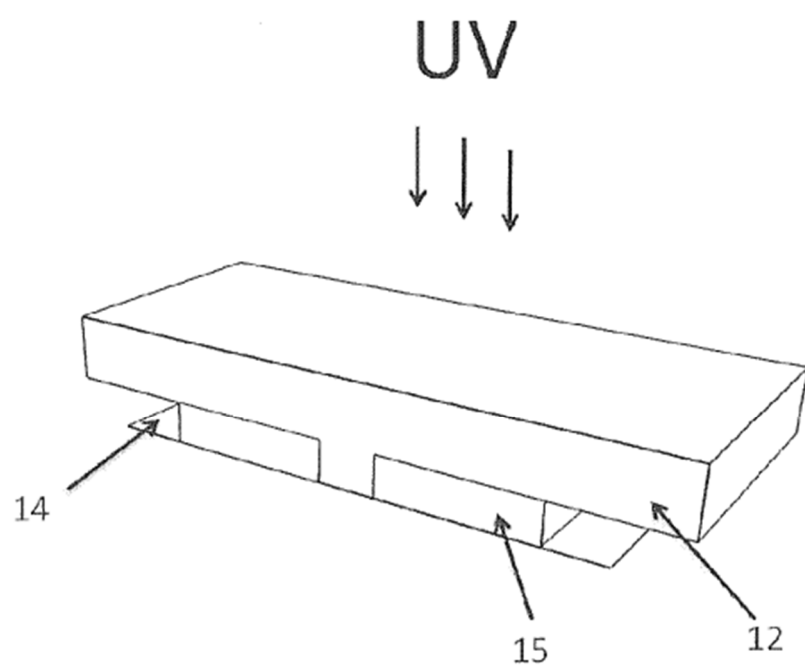


Figura 8

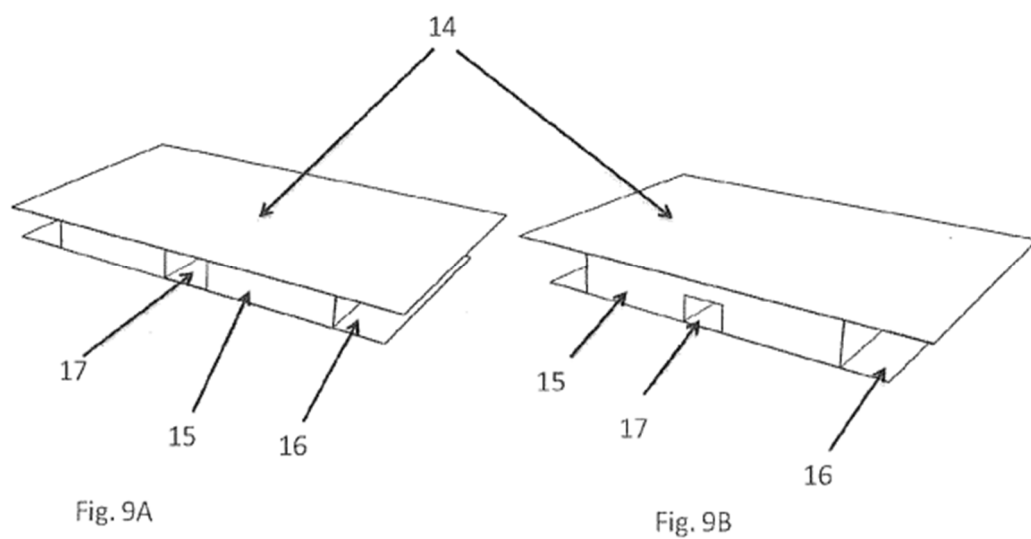


Figura 9

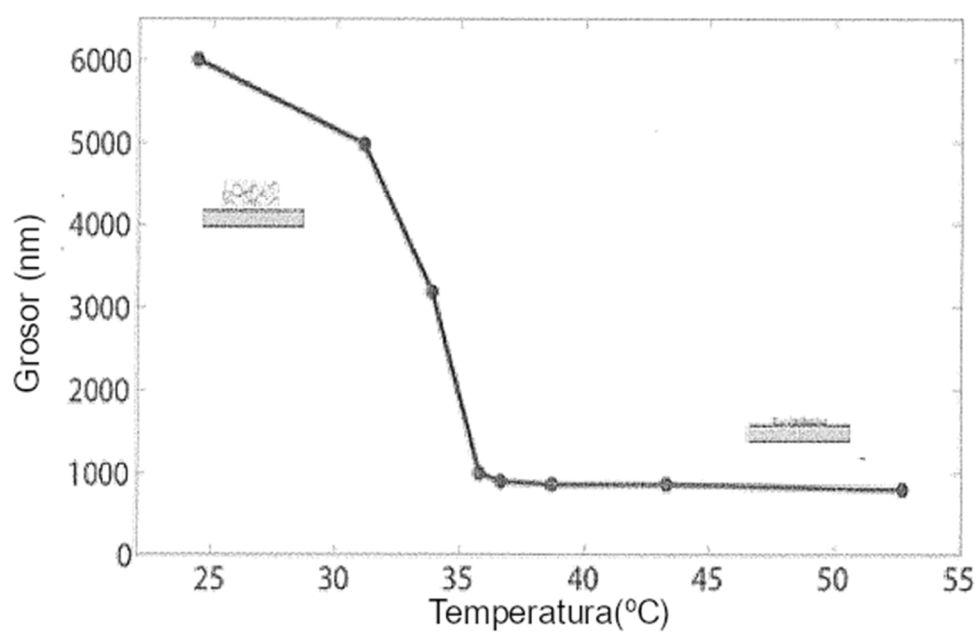


Figura 10

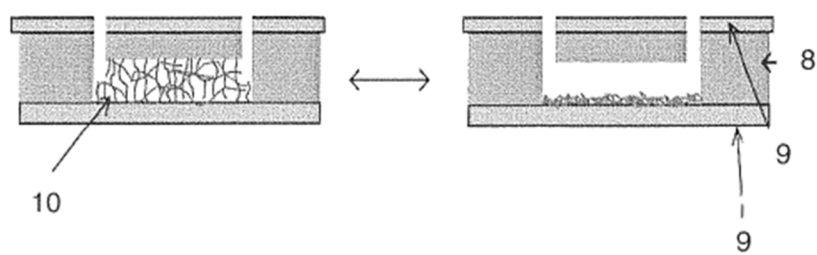


Fig. 11A

Fig. 11B

Figura 11

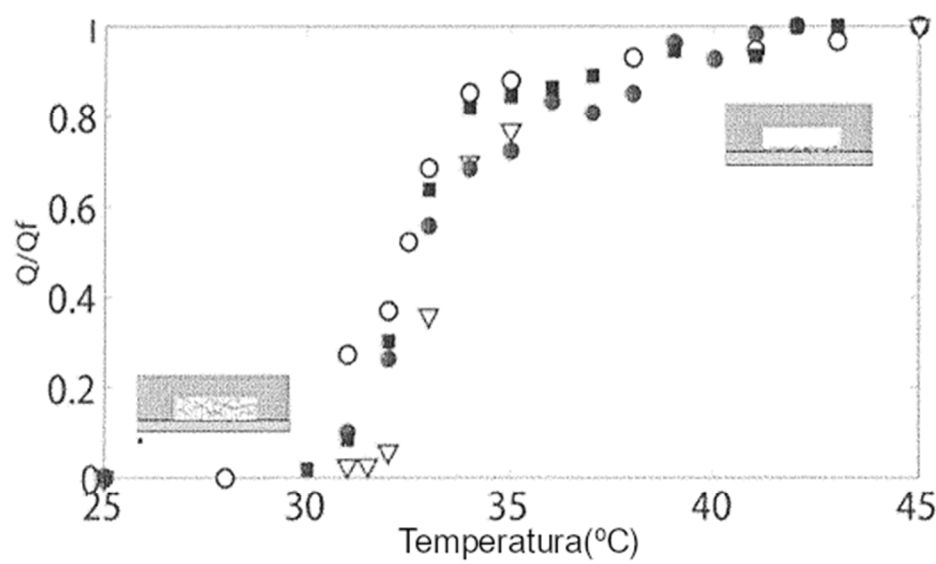


Figura 12

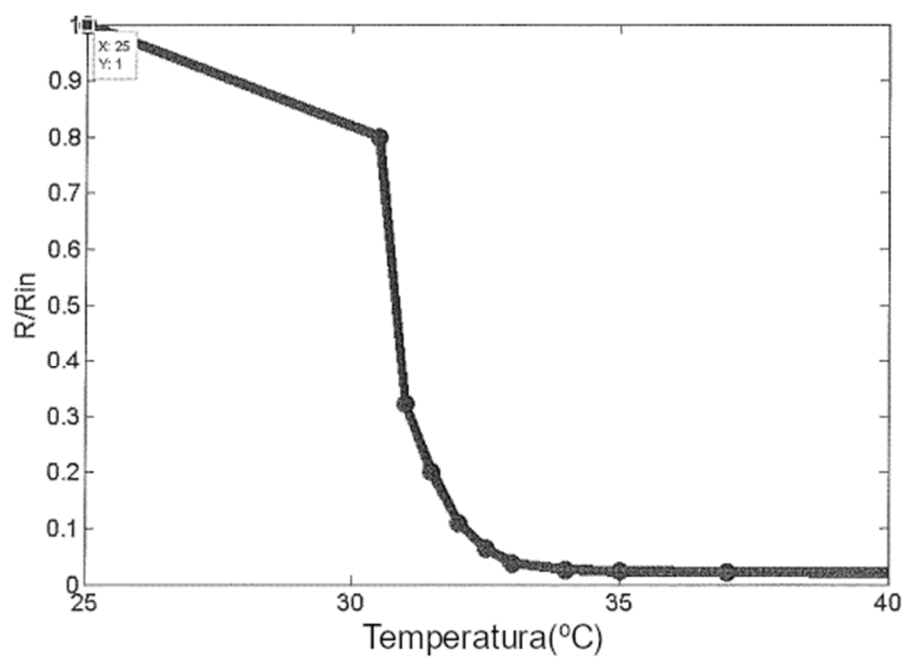


Figura 13

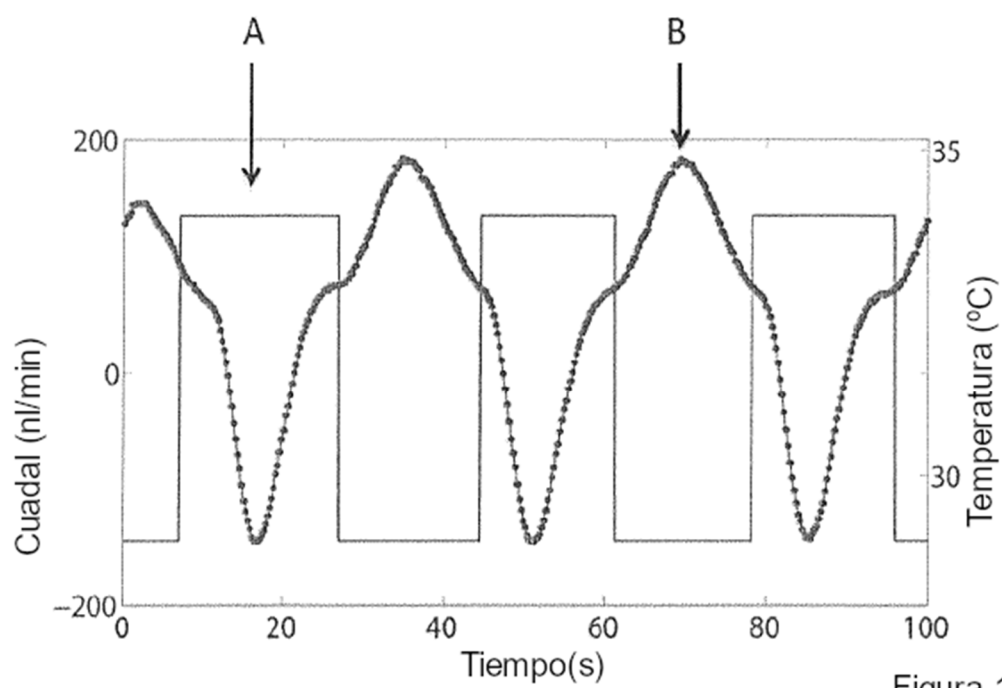


Figura 14